

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-163783
(P2001-163783A)

(43) 公開日 平成13年6月19日 (2001. 6. 19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K	31/4164	A 6 1 K 31/4164	4 C 0 7 6
	7/00	7/00	D 4 C 0 8 3
	7/06	7/06	4 C 0 8 4
	7/075	7/075	4 C 0 8 6
	7/08	7/08	

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-206179 (P2000-206179)	(71) 出願人	599101829 株式会社昭栄 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号
(22) 出願日	平成12年7月7日 (2000. 7. 7)	(72) 発明者	西牟田 西住 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社昭栄内
(31) 優先権主張番号	特願平11-312840	(72) 発明者	西牟田 和弘 福岡県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社昭栄内
(32) 優先日	平成11年9月28日 (1999. 9. 28)	(74) 代理人	100088904 弁理士 庄司 隆 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

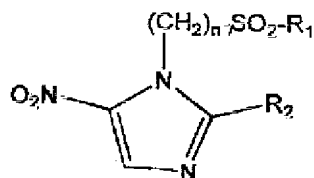
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚疾患治療用外用剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ニトロイミダゾール系化合物のうちスルホン基をもつチニダゾールで代表される薬剤の新規な適用に対する外用剤を提供する。

【解決手段】 式1に示す化合物の外用剤が真菌症、紅皮症等の皮膚疾患に対し副腎皮質ホルモン剤と何ら変わらない治療効果を見いだした。さらに式1に示す化合物と副腎皮質ホルモン剤、抗真菌剤等の他の既知皮膚疾患用薬剤を配合した複合剤とすることにより、既知の皮膚疾患用薬剤の単剤としての有効量より微量（例えば10～20分の1）であっても有効な治療効果を有し、更に複合剤による副作用もみられないということを見出した。

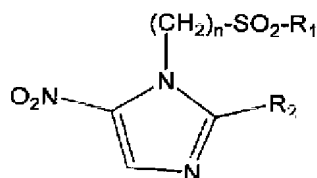


(式1中、R₁、R₂はC₁～6アルキル基、nは1～4)

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



(1)

(式中、 R_1 及び R_2 は炭素原子数1～6の直鎖又は分枝鎖の置換していてもよい低級アルキル基を、 n は1～4の整数を表す)で示されるニトロイミダゾール誘導体若しくはその薬理学的に許容される塩を主成分とする皮膚疾患の治療・予防・改善剤であって、以下の皮膚症状に対して外用により有効量を投与することを特徴とする外用剤。

- 1) 皮膚真菌症(白癬)
- 2) 紅皮症
- 3) 化膿性皮膚炎、炎症
- 4) 打ち身等による傷、腫れ
- 5) 外傷
- 6) 褥瘡
- 7) 虫さされ、草負け
- 8) 皮膚そう痒症
- 9) 接触皮膚炎
- 10) あかぎれ、しもやけ
- 11) ガンジダ症、爪囲炎

【請求項2】主成分がチニダゾール(R_1 =エチル、 R_2 =メチル、 n = 2)である請求項1の外用剤。

【請求項3】主成分含有量が製剤に対し0.1～20重量%である請求項1～2の何れかーに記載の外用剤。

【請求項4】主成分含有量が製剤に対し1.5～10重量%である請求項3に記載の外用剤。

【請求項5】主成分に加えて既知の皮膚疾患用治療物質を補助薬剤として含有する複合剤であって、補助成分が次の化合物の少なくとも一から選択される請求項1～4の何れかーに記載の外用剤。

- 1) 抗真菌剤
- 2) 副腎皮質ホルモン剤
- 3) 抗菌剤
- 4) サルファ剤
- 5) 抗ヒスタミン剤
- 6) 抗アレルギー剤
- 7) 抗炎症剤
- 8) 抗生物質
- 9) 局所麻酔剤
- 10) 抗ウイルス剤
- 11) 代謝拮抗剤
- 12) 毛髪用剤
- 13) 組織修復促進剤

14) 免疫抑制剤

15) ビタミンD3群類

【請求項6】補助成分の含有量が次の少なくとも一から選択される請求項5に記載の外用剤。

- 1) 抗真菌剤0.0005～2重量%
- 2) 副腎皮質ホルモン剤0.0001～1重量%
- 3) 抗菌剤0.001～5重量%
- 4) サルファ剤0.001～5重量%
- 5) 抗ヒスタミン剤0.001～10重量%
- 6) 抗アレルギー剤0.001～5重量%
- 7) 抗炎症剤0.001～5重量%
- 8) 抗生物質0.0001～5重量%
- 9) 局所麻酔剤0.001～5重量%
- 10) 抗ウイルス剤0.01～5重量%
- 11) 代謝拮抗剤0.01～5重量%
- 12) 毛髪用剤0.01～10重量%
- 13) 組織修復促進剤0.1～20重量%
- 14) 免疫抑制剤0.001～0.1重量%
- 15) ビタミンD3群類0.00001～0.01重量%

【請求項7】製剤のpHが2.0～9.0の範囲である請求項1～6の何れかーに記載の外用剤。

【請求項8】製剤のpHが3.0～9.0の範囲である請求項7の外用剤。

【請求項9】製剤のpHが4.0～9.0の範囲である請求項9の外用剤。

【請求項10】製剤が次の一から選択される請求項7～9の何れかーに記載の外用剤。

- 1) 軟膏剤
- 2) クリーム剤
- 3) ローション剤
- 4) 貼付剤
- 5) シャンプー剤
- 6) ジェル剤
- 7) リンス剤
- 8) 液剤
- 9) 石鹸
- 10) 化粧水。
- 11) 乳液
- 12) パスタ
- 13) シェービングクリーム
- 14) ファンデーション
- 15) コロン
- 16) バック剤

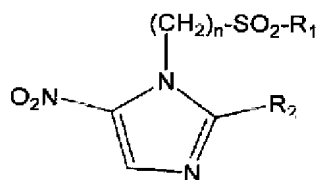
【請求項11】前記請求項1～10に記載の何れかーに記載の外用剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、次式

【化2】



(1)

(式中、 R_1 及び R_2 は炭素原子数1～6の直鎖又は分枝鎖の置換していてもよい低級アルキル基を、 n は1～4の整数を表す)で示されるニトロイミダゾール誘導体若しくはその薬理学的に許容される塩を主成分として含有する単剤、又はこの主成分に加えて既知の皮膚疾患用治療物質を補助成分として含有する複合剤である皮膚疾患特に以下の皮膚疾患の治療・予防のための外用剤に関する。

- 1) 皮膚真菌症(白癬)
- 2) 紅皮症
- 3) 化膿性皮膚炎、炎症
- 4) 打ち身等による傷、腫れ
- 5) 外傷
- 6) 褥瘡
- 7) 虫さされ、草負け
- 8) 皮膚そう痒症
- 9) 接触皮膚炎
- 10) あかぎれ、しもやけ
- 11) ガンジタ症、爪囲炎

【0002】

【従来技術】現在、医療機関等では皮膚疾患の治療には主にステロイド剤を投与している。このステロイド剤は優れた薬物であるがその反面、副作用も多々発生している。副作用の少ない非ステロイド剤である外用剤もあるが、ステロイド剤と比べてその効果は非常に見劣りしている(例えば、ペンダザック、プフェキサマクなど)。特に、アトピー性皮膚炎に関しては新聞、雑誌などでも社会問題として取り上げられ、本等出版物においてステロイド剤の使用が問題視されている。ステロイド剤の副作用に悩み医療機関等で治療しない皮膚疾患を患っている患者は、ワセリン、保湿剤等で皮膚を保護し長い年月を掛けて自己治療により症状を改善するしかなく、また、民間療法や宗教等において数々の問題も発生している。そのためにステロイド剤を使用するに当たりその使用方法についてのガイドライン「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」(平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成9・10年度厚生省科学研究：分担研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成」より(1999年発行))が一部の医療機関に配布されているように研究班まで存在している。

【0003】近年、温泉治療というものが、本、雑誌、テレビ等で脚光を浴びているが治療に要する期間は1～2年(軽い疾患では約半年)という長期にわたっている。温泉治療に行くために長期にわたって会社、学校等

を休める方ではそれでも良いが、また、治療にかかる金銭も大変な負担となっている。また、長期間治療を受けても完治しない場合もある。

【0004】特にアトピー性皮膚炎、化膿性、潰瘍性皮膚疾患などの難治性の皮膚疾患は複数の菌やウイルス等によっても起こることが知られているが、疾病の出現、症状などは、ヒトにより、また個所等によりそれぞれ違っている(同じ人物であっても)。ニキビなども手で触れたことにより細菌が入り悪化することもある。症状が悪化した皮膚には例えば、代表的なものではMRSA、MSSA、CNS、*M. Furfur* (*Pityrosporum*)などの菌やウイルス等の存在が認められる。医療機関等ではそれら皮膚疾患の症状にあわせて多種多様な副腎皮質ホルモン剤を使用してきたが現在のところその治療効果が現れても根治的なものではなくむしろ複雑な副作用等に悩まされているのが現状である。

【0005】メトロニダゾールが一部選択された皮膚疾患に外用剤として使用されうことは公知である(特表平10-500700、2-503004、1-503061)。また、チニダゾールが湿疹(eczema)、座瘡(acne)、酒さ(rosacea)、脂漏性湿疹(seborrhoeic tupe eczema)のような皮膚症状、かび状腫瘍(fungating tumours)、皮膚潰瘍(benign cutaneous ulcers)等に外用適用できることも公知である(W098/27960, W093/20817)。

【0006】チニダゾールは、経口的に使用されていた化学療法剤であるメトロニダゾールよりもさらに強力な作用を有し、しかも毒性が低い化合物として、1966年にアメリカのファイザー社により合成されたものであり、主として抗トリコモナス作用を有する。したがってこれまで、腫トリコモナスによる感染症のみならず、外陰部、子宮頸管内、尿路系、直腸などに感染している*Trichomonas vaginalis*に対して優れた効果を有するばかりでなく、嫌気性菌に対しても抗菌力を有する化合物として、臨床的に使用されてきたものである。その作用機序は、チニダゾールのニトロ基が微生物により還元されて、この還元体が微生物のDNAの二重鎖切断などの機能障害を起こし、微生物の分裂増殖を制御するためであると考えられている。したがって、チニダゾールは毒性の弱い化合物であり、その一方で強力な殺菌作用を有している。

【0007】しかし、皮膚疾患は複合的な原因にもとづくものがほとんどであり、上記のような有用性が示唆されたからといって、同一薬剤であっても他の皮膚疾患に有効かどうかは不明であり、ましてや化学構造の主用部位において差異を有する化合物間(例えばメトロニダゾールとチニダゾール)では、その有用性、投与量、配合割合は全く異なる様相であり、個別に究明していかなくてもその有用性は不明である。

【0008】

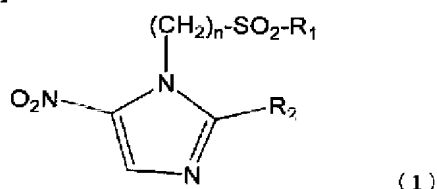
【発明が解決しようとする課題】本発明は、ニトロイミダゾール系化合物のうちスルホン基をもつチニダゾールで代表される薬剤の新規な適用の皮膚疾患に対する外用剤を提供することを目的とし、その組成、配合量、製剤等を選択することにより、副作用がない治療、予防および改善用の外用剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(1)に示す化合物の外用剤が特定の皮膚疾患に対し副腎皮質ホルモン剤と何ら変わりない治療効果を見いだした。さらに本発明は、式(1)に示す化合物と副腎皮質ホルモン剤、抗真菌剤等の他の既知皮膚疾患用薬剤を配合した複合剤とすることにより、既知の皮膚疾患用薬剤の単剤としての有効量より微量(例えば10~20分の1)であっても有効な治療効果を有し、更に複合剤による副作用もみられないということを見出し、本発明を完成した。

【0010】つまり、本発明は次式

【化3】



(式中、 R_1 及び R_2 は炭素原子数1~6の直鎖又は分枝鎖の置換していてもよい低級アルキル基を、 n は1~4の整数を表す)で示される化合物またはその薬理的に許容される塩を主成分として含有する単剤、又はこの主成分に加えて既知の皮膚疾患用薬剤を補助成分として含有する複合剤である以下の皮膚疾患用外用剤を提供する。

- 1) 皮膚真菌症(白癬)
- 2) 紅皮症
- 3) 化膿性皮膚炎、炎症
- 4) 打ち身等による傷、腫れ
- 5) 外傷
- 6) 褥瘡
- 7) 虫さされ、草負け
- 8) 皮膚そう痒症
- 9) 接触皮膚炎
- 10) あかざれ、しもやけ
- 11) ガンジダ症、爪囲炎

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の主成分は、式(1)で示されるイミダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である。式中、 R_1 は炭素原子数1~6の置換していてもよい直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 R_2 は炭素原子数1~6の直鎖または分枝鎖の低級アルキル基を、 n は1~4の整数を意味する。

【0012】本発明において、 R_1 および R_2 で示され

る炭素原子数1~6の置換していてもよい直鎖または分枝鎖の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、イソヘキシル等の低級アルキル基を挙げることができる。そのなかでも、本発明の主成分としては、 R_1 がエチル基であり、 R_2 がメチル基であり、 n が2の整数を有する化合物(チニダゾール)が、特に好ましいものである。又、置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアルキルアミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、アルケニル基及びハロゲン原子で置換されたアルキル基が挙げられる。保護基は、各カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基の保護基として使用し得る全ての基を含む。

【0013】上式(1)で示される化合物の薬理的に許容される塩としては、無機酸塩、有機酸塩が例示でき、水酸基に他の保護基を有する場合も本発明に含まれる。例えば、ハロゲン化水素酸、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸、プロパン酸、安息香酸、クエン酸、乳酸、酪酸などの有機酸等またはそれらの塩を挙げることができる。

【0014】(主成分の単剤外用剤)本発明の態様の1は、式(1)の化合物またはその薬理的に許容される塩を主成分として配合した単剤外用剤であり、その主成分の配合量は、外用剤の重量に対して、0.01~20重量%、好ましくは0.1~20重量%、より好ましくは1.5~10重量%、特に好ましくは1.5~5重量%配合するのがよい。この配合量は、チニダゾールが有する治療効果に基づき、ヒトの皮膚疾患の治療を目的とし、それぞれの製剤からの薬剤の放出性を考慮し、外用剤全重量に対して上記の量を配合することで、十分にその目的とする薬理効果が認められることにより決定される。

【0015】(製剤のpH)本発明の外用剤にあっては、皮膚への適用ならびに上記の量で配合される式

(1)の化合物等が、外用剤中に融解、溶解、分散、配合されるために、その製剤のpHが2.0~9.0、より好ましくは4.0~7.5の範囲内であることが必要である。このpH調整剤としては、塩酸、クエン酸、乳酸などの酸、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリを適宜配合するのがよい。

【0016】製剤のpHが2.0より低い場合には、外用剤自体が不安定化し、また、皮膚に対し、皮膚細胞を損傷するおそれがあり好ましいものではない。また、製剤のpHが9.0より高い場合には、皮膚に対し損傷

のおそれや刺激作用等が発生し好ましいものではない。

【0017】（補助成分を含む複合外用剤）本発明の別の態様は前記主成分に加えて補助成分を含む複合外用剤である。複合剤として用いる場合の、主薬剤である式（1）の化合物、その薬理学的に許容される塩の配合量は、単剤の場合と略同等でよいが、例えば製剤重量を基準として0.1～20重量%、好ましくは1～5重量%を含有し、より好ましくは1.5～3重量%である。

【0018】（補助成分の種類）本発明の補助成分は、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤、またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤等の既知皮膚疾患用治療剤であり、これらの少なくとも1種類以上の薬剤成分を含有させることが可能である。

【0019】（補助成分の配合量）補助成分の配合量は、種類、薬剤等により、またそれらの副作用や薬理学的な薬理効果の所見に基づいて変わるが、既存または市販の薬剤に含有される量より少ない量である各々以下の配合量から選択し、個々配合される。抗真菌剤の配合量は製剤重量を基準として0.0005～2重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、また副腎皮質ホルモン剤の配合量は製剤重量を基準として0.001～1重量%、好ましくは0.001～0.1重量%、また抗菌剤の配合量は製剤重量に対して0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、サルファ剤の配合量は製剤重量の、0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、また抗ヒスタミン剤の配合量は製剤重量の0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%、また抗アレルギー剤の配合量は製剤重量の、0.001～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、また抗炎症剤の配合量は製剤重量の0.001～5重量%、好ましくは0.005～0.5重量%、また抗生物質の配合量は製剤重量の0.0001～5重量%、好ましくは0.001～0.1重量%、また局所麻酔剤の配合量は製剤重量の0.001～5重量%、好ましくは0.01～1重量%、抗ウイルス剤の配合量は製剤重量の0.01～5重量%、好ましくは0.1～1重量%、代謝拮抗剤の配合量は製剤重量の0.01～5重量%、好ましくは0.01～0.5重量%、毛髪用剤の配合量は製剤重量の0.01～10重量%、好ましくは0.1～2重量%、組織修復促進剤の配合量は0.1～20重量%、好ましくは0.1～5重量%である。免疫抑制剤は0.001～0.1重量%、好ましくは0.01から0.1重量%である。ビタミンD3群類は、0.00001～0.01重量%、好ましくは0.0001～0.01重量%である。

【0020】（複合剤のpH）本発明の複合外用剤は、pHが3～9、好ましくは4～8の範囲であることが必要である。ヒトにより皮膚刺激の発現はまちまちである

が、pHが4以下またはpHが8以上であると一般に皮膚疾患を患っている患者は皮膚組織の破損、皮膚組織の機能の低下等が推測されるので皮膚刺激等が発現する可能性があるため好ましくない。

【0021】（抗真菌剤）抗真菌剤は例えば塩酸クロコナゾール、塩酸ネチコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸ミコナゾール、チオコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール等を含むイミダゾール系化合物や塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフィン、シクロピロクスオラミン、トルシクラート、トルナフタート等、またはそれらの誘導体など抗菌剤であればよい。

【0022】（副腎皮質ホルモン剤）副腎皮質ホルモン剤は例えばアムシノニド、オキシメトロン、カンレノ酸カリウム、吉草酸酢酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレドニゾロン、酢酸クロルマジノン、酢酸コルチゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、酢酸メテノロン、ジフルプレドナート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、ファルネシル酸プレドニゾロンゲル、ブデソニド、フランカルボン酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオロメトロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム等、またはそれらの誘導体などの副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）であればよい。

【0023】（抗菌剤）抗菌剤は例えばエノキサシン、塩化メチルロザニリン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、ピペミド酸三水合物、ピロミド酸、フレロキサシン、レボフロキサシン等、またはそれらの誘導体などの抗菌剤であればよい。

【0024】（サルファ剤）サルファ剤はアセチルサルファメトキサゾール、サラザルファピリジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシシン、スルファチアゾール、スルファフェナゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトピラジン、スルファメトミジン、スルファメ

チゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシ
ン、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、スルフ
イソミジンナトリウム、ホモスルファミン等、またはそ
れらの誘導体などのサルファ剤化合物であればよい。

【0025】(抗ヒスタミン剤) 抗ヒスタミン剤は例え
ば塩酸シアロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩
酸トリプロリジン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタ
ジン、塩酸ホモクロルシクリジン、シメチジン、酒石酸
アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオク
ル酸ジフェニルピラリン、パモ酸ヒドロキシジン、ファ
モチジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ク
レマスチン、メキタジン等、またはそれらの誘導体など
の抗ヒスタミン剤であればよい。

【0026】(抗アレルギー剤) 抗アレルギー剤は例え
ばアステミゾール、アンレキサノクス、イブジラスト、
エバスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸エビナスチン、塩
酸オザグレル、塩酸セチリジン、オキサトミド、クロモ
グリク酸ナトリウム、セラトロダスト、タザノラスト、
テルフェナジン、トシル酸スプラタスト、トラニラス
ト、フマル酸エメダスチン、フマル酸ケトチフェン、プ
ランルカスト水和物、ベミロラストカリウム、レピリナ
スト等、またはそれらの誘導体などの抗アレルギー剤で
あればよい。

【0027】(抗炎症剤) 抗炎症剤は例えばアクタリッ
ト、アズレン、アセメタシン、アスピリン、アルクロフ
ェナク、アルミノプロフェン、アンフェナクナトリウ
ム、アンピロキシカム、イブプロフェン、イブプロフェ
ンピコノール、インドメタシン、インドメタシンファル
ネシル、ウフェナマート、エトドラク、エピリゾール、
エモルファゾン、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、塩
酸ブプレノルフィン、塩酸ペンタゾシン、エンフェナ
ム、オキサプロジン、グリチルレチン酸、クロタミト
ン、ケトプロフェン、ザルトプロフェン、ジフルニサ
ル、ジクロフェナクナトリウム、スプロフェン、スリン
ダク、チアプロフェン、テノキシカム、トリメチンナト
リウム、ナブメトン、ナブロキセン、ニフルム酸、ピロ
キシカム、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェノプ
ロフェンカルシウム、フェルビナク、フェンブフェン、
ブコローム、ブフェキサマク、プラノプロフェン、フル
ルビプロフェン、フロクタフェニン、メシル酸ジメトチ
アジン、メチアジン、ベンダザック、ヘパリン類似物
質、マレイン酸プログルメタシン、メクロフェナム、メ
フェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム、ロベンザリ
ットナトリウム、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮
膚抽出物等、またはそれらの誘導体などの抗炎症剤で
あればよい。

【0028】(抗生物質) 抗生物質は例えばアセチルキ
タサマイシン、アセチルスピラマイシン、アムホチリシ
ンB、アモキシシリン、アンピシリン、一硫酸カナマイ
シン、エチルコハク酸エリスロマイシン、エリスロマイ

シン、エリスロマイシンエストレート、塩酸アクラルピ
シン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸クリンダマイ
シン、塩酸セフェタメトピボキシル、塩酸セフォチアム
ヘキセチル、塩酸セフカペンピボキシル、塩酸セフメノ
キシム、塩酸タランビシリン、塩酸テトラサイクリン、
塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、塩酸テトラサイ
クリン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ドキシソルピシン、
塩酸バカンビシリン、塩酸パルミチン酸クリンダマイシ
ン、塩酸バンコマイシン、塩酸ピブメシリナム、塩酸プ
レオマイシン、塩酸ミノサイクリン、塩酸リンコマイシ
ン、塩酸レナンビシリン、カルベニシリンナトリウム、
キタサマイシン、クラブラン酸カリウム、クラリスロマ
イシン、グリセオフルビン、クロキサシンナトリウム、
クロラムフェニコール、コリスチンメタンスルホン酸ナ
トリウム、サイクロセリン、酢酸ミデカマイシン、シク
ラシリン、ジクロキサシリンナトリウム、シッカニン、
ジョサマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、スル
ベニシリンナトリウム、セファクロル、セファゾリン、
セファトリジンプロピレングリコール、セファドロキシ
ル、セファピリン、セファマンドールナトリウム、セフ
アレキシム、セファロチンナトリウム、セファロリジ
ン、セフィキシム、セフォキシチンナトリウム、セフォ
タキシムナトリウム、セフォテタン、セフォペラゾンナ
トリウム、セフジトレンピボキシル、セフジニル、セフ
スロジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフ
チブテン、セフテラムピボキシル、セフビラミドナト
リウム、セフペラゾンナトリウム、セフボドキシムプロ
キセチル、セフメタゾールナトリウム、セフラジン、セ
フロキサジン、セフロキシムアキセチル、セフロキシム
ナトリウム、チカルシリンナトリウム、テトラサイクリ
ン、トシル酸スルタミシリン、トブラマイシン、トリコ
マイシン、ナイスチン、バリオチン、パルミチン酸ク
ロラムフェニコール、ピペラシリンナトリウム、ピマリ
シン、ファロペネムナトリウム、プロピオン酸ジョサマ
イシン、フェネチシリンカリウム、フェノキシメチルベ
ニシリンカリウム、ベンジルベニシリンカリウム、ベン
ジルベニシリンベンザチン、ホスホマイシンカルシウ
ム、マイトマイシンC、ミデカマイシン、メタリン酸テ
トラサイクリン、ラタモキシセフナトリウム、リファンピ
シン、硫酸アストロマイシン、硫酸アマカシン、硫酸カ
ナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、
硫酸ジベカシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ネチル
マイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ブレオマイシ
ン、硫酸バカナマイシン、硫酸ペプロマイシン、硫酸ボ
リミキシムB、硫酸ミクロノマイシン、硫酸リボスタマ
イシン、リン酸クリンダマイシン、ロキシスロマイシ
ン、ロキタマイシン等、またはそれらの誘導体などの抗
生物質化合物であればよい。

【0029】(局所麻酔剤) 局所麻酔剤は例えばアミノ
安息香酸エチル、塩酸オキシブプロカイン、塩酸ジブカ

イン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、塩酸リドカイン、オキセサゼイン、リドカイン等、またはそれらの誘導体などの局所麻酔剤化合物であればよい。

【0030】(抗ウイルス剤) 抗ウイルス剤は例えば、アシクロビル、ガンシクロビル、サニルブジン、ザルシタビン、ジダノシン、ジドブジン、ネビラピン、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、ラミブジン、リトナビル、硫酸インジナビル等、またはそれらの塩の付加および置換物などの抗ウイルス剤であればよい。

【0031】(代謝拮抗剤) 代謝拮抗剤は例えば、アクチノマイシンD、L-アスパラギナーゼ、アセグロトン、ウベニメクス、ウラシル、エトボシド、エノシタビン、塩酸アクリルピシシ、塩酸イダルピシシ、塩酸イリノテカン、塩酸エビルピシシ、塩酸ドウノルピシシ、塩酸ドキソルピシシ、塩酸ピラルピシシ、塩酸ファドロゾール水和物、塩酸ブレオマイシン、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、カルボプラチン、カルモフル、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、シクロホスファミド、シスプラチン、シゾフィラン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、ジノスタチンスクマラマー、酒石酸ビノレルビン、ソブゾキサシ、チオテパ、テガフル、ドキシフルリジン、ドセタキセル水和物、トレチノイン、ネオカルチノスタチン、ネダプラチン、パクリタキセル、ピカルタミド、ヒドロキシカルバミド、ホスフェストロール、ブスルファン、フルオロウラシル、フルタミド、プロピルチオウラシル、ペントスタチン、ボルフィマーナトリウム、メチルテストステロン、メピチオスタン、G-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、メトトレキサート、メルファラン、溶連菌抽出物、硫酸ペプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、レンチナン等、またはそれらの誘導体などの代謝拮抗剤であればよい。

【0032】(毛髪用剤) 毛髪用剤は例えば、アスナロン、塩化カルプロニウム、ミノキシジル等、またはそれらの誘導体などの毛髪用剤であればよい。

【0033】(組織修復促進剤) 組織修復促進剤は例えば、幼牛血液抽出物等であればよい。

【0034】(免疫抑制剤) 免疫抑制剤は、サイクロスポリン、タクロリムス、塩酸グリペリムス、ミゾリピン等、又はそれらの誘導体などがある。

【0035】(ビタミンD3群類) ビタミンD3群類は、タカルシトール等、又はそれらの誘導体などがある。

【0036】(単剤及び複合剤の剤型) 本発明の外用剤の剤型は、公知・周知の軟膏剤・クリーム剤・ジェル剤・パスタ剤・ゲル剤・シェービングクリーム・ファンデーション・パック剤・乳液などの半固形物、ローション剤・リンス剤・シャンプー剤・化粧水・コロンなどの液

剤、貼付剤・石鹸剤等の固形物などの皮膚科学的に考え得ることができる全ての外用剤の形態である。剤型は、使用皮膚疾患の部位・症状に応じて随時最適のものが選択される。例えば頭部の皮膚疾患を患っている患者の皮膚疾患の治療には、従来または公知のクリームや軟膏などは使用しえないため、シャンプー、ジェル、リンスなどの外用剤は極めて有用である。

【0037】(基剤) 本発明の外用剤の基剤としては、式(1)の化合物またはその薬理学的に許容される塩が、又はこれら主薬剤と選択された補助成分が基剤中に均一に融解・配合・分散されうるものであれば格別に限定されない。かかる基剤としては、製剤学的に汎用されている外用基剤を用いることができる。なお以下のものに限定されないが、例を挙げれば油脂、例えばオリーブ油、ヒマシ油など；ロウ類、例えば、ミツロウ、ラノリン、ホホバ油など；炭化水素、例えば、流動パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、スクワランなど；高級脂肪酸、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸など；エステル類、例えば、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシルなど；高級アルコール、例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコールなど；界面活性剤、例えば、非イオン性であれば、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、プロピレングリコールモノステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンセチルアルコールエーテルなど；陰イオン性であれば、セチル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウムなど；低級アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノールなど；精製水、蒸留水、水など従来、もしくは公知の皮膚科学的に使用でき得る基剤等が挙げられる。

【0038】(補足的添加物) この発明の外用剤においては、必要に応じて酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、クエン酸、ジブチルヒドロキシルエンなど；防腐剤、例えば、デヒドロ酢酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、チモールなど；保湿剤、例えば、グリセリン、ラノリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、尿素、ヒアルロン酸ナトリウムなど；増粘剤、例えば、ポリエチレングリコール、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースなど；緩衝剤・pH調整剤、例えば、クエン酸、乳酸、塩酸、ホウ酸などの酸、また、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミンなどのアルカリ；賦形剤、例えば、カオリン、ベントナイトなどの、従来外用剤において使用されている公知の製剤成分を添加することができる。

【0039】(基剤その他の配合量) 基剤及びその他の

成分の外用剤中における配合量は例えば、0～90重量%の炭化水素、0～90重量%の保湿剤、0～90重量%の界面活性剤、0～50重量%の増粘剤、0～80重量%の蒸留水、精製水などの水、0～2重量%の防腐剤、0～5重量%の緩衝剤またはpH調整剤、0.5～20重量%の高級脂肪酸、0～50重量%の低級アルコール、0～30重量%の高級アルコール、また目的に応じて微量の香料、着色剤等が例示される。これらはその目的に応じた外用剤により変化することができるので、これに限定する物ではない。

【0040】(製剤の調剤法)本発明の外用剤の製造に際しては、従来の製剤学的に公知の製法に準じて製造することができる。

【0041】(補足的添加薬剤)なお加えるに、本発明の外用剤は、本発明の皮膚疾患外用剤としての効果を損なわない限り、所望により他の薬効成分を含んでもよい。これらの薬効成分としては、公知の清涼成分、ビタミン剤、角質剥離剤、皮質抑制剤、抗脂漏剤、消炎剤、殺菌剤、鎮痒剤等、また、皮膚疾患に用いることのできる薬剤を例示することができ、具体的には、メントール、ビタミンA、B群、C、D、E剤等、サリチル酸、エストラジオール、グリチルリチン酸、塩化ベンザルコニウム、フェノール、カンフル等が挙げられる。また、上記以外の薬剤、例えば、麻薬および覚醒剤類例えば、塩酸エチルモルヒネ、塩酸オキシコドン、塩酸コカイン、塩酸ベチジン、塩酸メタンフェタミン、d1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、酒石酸レバロルファン等；局所殺菌剤例えば、ポビドンヨード、ヨードホルム等；酵素製剤例えば、塩化リゾチーム、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼトリプシン、デオキシリボヌクレアーゼ等；生薬類例えば、シコンエキス、ロートエキス等；大腸菌死菌、エビジヒドロコレステリン、トリベノシド等の痔用薬；止血剤例えば、トロンビン、酸化セルロース、アルギン酸ナトリウムなどをも組み合わせた皮膚科学的に応用できる複合外用剤もこの発明に属するものである。

【0042】(有効性の確認された皮膚疾患)かくして調製された本発明の外用剤は以下の皮膚疾患に有効であることが確認された。

- 1) 皮膚真菌症(白癬)
- 2) 紅皮症
- 3) 化膿性皮膚炎、炎症
- 4) 打ち身等による傷、腫れ
- 5) 外傷
- 6) 褥瘡
- 7) 虫さされ、草負け
- 8) 皮膚そう痒症
- 9) 接触皮膚炎
- 10) あかぎれ、しもやけ
- 11) ガンジタ症、爪囲炎

【0043】(本発明製剤の使用の形態)以上のようにして供給される本発明の皮膚疾患治療外用剤は、皮膚疾患に対し、例えば、1日2回ないし3回程度皮膚に適用する。式(1)の化合物又はその薬理学的に許容される塩を主成分とする単剤からなる外用剤は、皮膚疾患における効果において塗布後、治癒までの期間や治癒率はステロイド外用剤と変わらず、また、ステロイド外用剤の治療後における色素沈着、癬痕、角質の硬化等の副作用やリバウンドのような副作用はみられない。

【0044】本発明は、式(1)の化合物又はその薬理学的に許容される塩を主成分とする単剤外用剤よりも速効性及び効果の向上を望む場合、他の補助成分を配合した複合剤からなる皮膚疾患外用剤として適用される。この複合剤は、式(1)の化合物又はその薬理学的に許容される塩の単剤外用剤と同じく副作用の発現が認められない皮膚疾患外用剤である。

【0045】本発明の単剤と複合剤の使い分けは、チニダゾールで代表される化合物の皮膚治療効果を基礎として、チニダゾール等が覆いきれない菌やウイルス等の殺菌作用、抗炎症作用、皮膚改善効果等を補助、増強させるために、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤のいずれか1種類以上の薬剤を選択して配合使用する。例えば、同じ皮膚疾患に罹患している同一人物でも罹患場所により化膿している部位がある場合にはチニダゾールと抗生物質との組み合わせた複合剤である外用剤を、化膿していない部位にはチニダゾール単剤の外用剤を投与する。

【0046】本発明で使用する補助成分である各抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤は、現在市販されている製剤または薬理学的に考えられる量より少ない量においては副作用はほとんど認められないが、皮膚疾患に対して効果的な治療も望めない。

【0047】本発明のチニダゾール等を主成分とし、さらに補助成分を含有した複合剤である外用剤中の補助成分の含有量は、各薬剤の製剤である市販または薬理学的な治療効果の所見に基づいた成分の含有量に比べて通常考えられない程度の微量である。例えば、抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤の量は、市販のものに比べて10～20分の1程度であるがその効果は各種選択された皮膚疾患に対して優れた薬理効果が現れ、しかも副作用もみられなかった。よって本発明は各種の皮膚疾患治療に対して効果のある、また副作用のないチニダゾール等を主成分とし、上記の補助成分である化学物質の微量を配合することで、相互の相乗効果により、ステロイド剤に変わる各種皮膚疾患の治療に、副作用のないより良き最適な

複合剤の外用剤を提供することに成功した。

【0048】なお、本発明の外用剤は、医薬品に限定されず、医薬部外品、化粧品等も含む。

【0049】

【実施例】以下に試験例及び実施例により製剤の調製とその臨床効果を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。以下の実施例においては、本発明の成分である式(1)のイミダゾール誘導体として、チニダゾールを例として説明するが、他の化合物であっても同様である。なお、参考にメトロニダゾールの結果も示した。

【0050】A. 単剤の調製とその臨床効果

【0051】

【実施例1】 傷などへの効果

有効成分：

- 1) メトロニダゾール 1.0 g
- 2) メトロニダゾール 2.5 g
- 3) チニダゾール 1.0 g
- 4) チニダゾール 2.5 g
- 5) なし (基剤のみ)

【0052】処方：

- a) 油相：ステアリン酸 0.5 g、モノステアリン酸グリコール 8 g、ステアリルアルコール 5 g、流動パラフィン 8 g
- b) 水相：プロピレングリコール 6 g、グリセリン 4 g、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム 1 g、精製水 全量で 100 g となる量

【0053】製造方法：精製水適量に 1)～5) の有効

成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。これに別に約 80℃ に加温した b) 水相を添加し、これを a) 油相を約 75℃ の温度に加温溶解した油相に攪拌しながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約 30℃ の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【0054】対象者：

- A) やけどによる皮膚が損傷している年齢 34 歳の男性の右手；1) の処方を 1 日 3 回塗布する
- B) 切り傷のある年齢 33 歳の男性の右指；3) の処方を 1 日 3 回塗布する
- C) いぼを切り取った後の皮膚が損傷している年齢 34 歳の男性の右手；4) の処方を 1 日 2 回塗布する
- D) 擦り傷を患っている年齢 12 歳の男児の右足；1) の処方を 1 日 3 回塗布する
- E) 擦り傷を患っている年齢 12 歳の男児の左足；3) の処方を 1 日 3 回塗布する
- F) 掻き傷による皮膚が損傷している年齢 5 歳の小児の顔面；2) の処方を 1 日 3 回塗布する
- G) 掻き傷による皮膚が損傷している年齢 5 歳の小児の右腕；4) の処方を 1 日 2 回塗布する
- H) 掻き傷による皮膚が損傷している年齢 5 歳の小児の左腕；5) の処方を 1 日 2 回塗布する

【0055】評価：

- 3：投与前の状態又は変化なし
- 2：以前と比較して改善された状態
- 1：評価 2 と比べて明らかに改善された状態

【0056】結果：

【表 1】

対象者		開始時	1 日後	3 日後	1 週間後	2 週間後
A	皮膚の状態	3	3	1	1	—
	痛み等	3	2	1	1	—
B	皮膚の状態	3	3	1	1	—
	痛み等	3	2	1	1	—
C	皮膚の状態	3	3	2	1	1
	痛み等	3	2	2	2	1
D	皮膚の状態	3	3	2	1	—
	痛み等	3	3	1	1	—
E	皮膚の状態	3	3	2	1	—
	痛み等	3	2	1	1	—
F	皮膚の状態	3	3	1	1	1
	ひりひり感	3	2	1	1	1
G	皮膚の状態	3	2	2	1	1
	ひりひり感	3	2	1	1	1
H	皮膚の状態	3	3	3	3	—
	ひりひり感	3	3	3	3	—

—塗布終了

【0057】考察：上記結果の通り皮膚に状態が改善された。副作用等の発現もなかった。特に優れた点は痛みがかなり早く改善または消失することである。また、皮膚の状態が塗布前と比べてつや、すべすべな皮膚になった。基剤のみの H の対象者は特に変化がなかったため、本人及びその親の希望により、1 週間後より基剤のみの

塗布を中止し、4) の処方のクリーム剤を塗布したところ 1～2 週間ではほぼ完治した。

【0058】

【実施例 2】虫さされ、草負け、接触性皮膚炎等への効果

【0059】有効成分：

- 1) メトロニダゾール 1.0 g
- 2) メトロニダゾール 1.8 g
- 3) チニダゾール 1.0 g
- 4) チニダゾール 2.0 g

【0060】処方：

a) 油相：モノステアリン酸グリコール 10.4 g、セタノール 7.3 g、流動パラフィン 9 g、白色ワセリン 3.5 g、プロピルパラベン 0.5 g、b) 水相：プロピレングリコール 6.5 g、メチルパラベン 0.05 g、ラウリル硫酸ナトリウム 1 g、精製水 全量が 100 g となる量

【0061】製造方法：精製水適量に 1)、3) の有効成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。これに別に焼く 80℃ に加温した b) 水相を添加し、これを a) 油相を約 75℃ の温度に加温溶解した油相に攪拌しながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約 30℃ の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【0062】対象者：

A) 草負けによる皮膚患者に罹患している年齢 22 歳の女性の右足；1) の処方を 1 日 2～3 回塗布する

B) 草負けによる皮膚患者に罹患している年齢 22 歳の女性の右手；3) の処方を 1 日 2～3 回塗布する

C) 虫さされに罹患している年齢 27 歳の男性の顔面 2 ヶ所；2) の処方を 1 日 2 回塗布する

D) 虫さされに罹患している年齢 27 歳の男性の右手；4) の処方を 1 日 2 回塗布する

E) 接触性皮膚炎に罹患している年齢 24 歳の女性の右手；4) の処方を 1 日、手を洗淨するたびに塗布する。

F) 接触性皮膚炎に罹患している年齢 47 歳の女性の右足；4) の処方を 1 日 2～3 回塗布する

G) 洗剤等のかぶれによる皮膚炎に罹患している年齢 28 歳の女性；3) の処方を 1 日、手を洗淨するたびに塗布する

【0063】評価：

3：投与前の状態又は変化なし

2：以前と比較して改善された状態

1：評価 2 と比べて明らかに改善された状態

【0064】結果：

【表 2】

対象者	開始時	1 時間後	3 時間後	6 時間後	1 日後	3 日後
A	3	3	2	1	1	-
B	3	3	2	1	1	-
C	3	3	2	2	1	1
D	3	3	2	1	1	1

対象者	開始時	3 日後	7 日後	2 週間後	1 ヶ月後	2 ヶ月後
E	3	3	2	2	1	1
F	3	3	3	2	2	1
G	3	2	1	1	-	-

※－塗布終了

【0065】考察：上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。特に痒み違和感、痛み等は時間単位で消失することが判明した。対象者 C、D は虫さされの痕は残っていたが塗布開始より約 1 週間で痕が消失した。同じく対象者 E、F は改善には時間がかかったが、痒み等は塗布後 3 日～7 日程度で改善又は消失した。

【実施例 3】掻痒感、発疹等への効果

【0066】有効成分：

- 1) チニダゾール 1.0 g
- 2) メトロニダゾール 2.0 g

【0067】処方：

a) 油相：モノステアリン酸グリコール 10.4 g、セタノール 7.3 g、流動パラフィン 9 g、白色ワセリン 3.5 g、プロピルパラベン 0.05 g、b) 水相：プロピレングリコール 6.5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 1 g、メチルパラベン 0.05 g、精製水 全量で 100 g となる量

【0068】製造方法：精製水適量に 1)、2) の有効成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。こ

れに別に約 85℃ に加温した b) 水相を添加し、これを a) 油相を約 85℃ の温度に加温溶解した油相に攪拌しながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約 25℃ の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【0069】対象者：

A) 乾燥性掻痒症に罹患している年齢 78 歳の男性の背中；1) の処方を 1

日 2 回塗布する B) 薬物（血圧降下剤）による副作用と思われる湿疹に罹患している年齢 71 歳の男性の背中；1) の処方を 1 日 2 回塗布する

C) 湿疹に罹患している年齢 83 歳の男性の背中；1) の処方を 1 日 2 回塗布する

D) 湿疹に罹患している年齢 83 歳の男性の両腕；1) の処方を 1 日 2 回塗布する

E) 乾燥性掻痒症に罹患している年齢 68 歳の女性の背中；2) の処方を 1 日 2 回塗布する

F) 化粧品による副作用で湿疹に罹患している年齢 30 歳の女性の顔面；1) の処方を 1 日 3 回塗布する

G) 化粧品による副作用で湿疹に罹患している年齢 40 歳の女性の顔面；2) の処方を 1 日 2 回塗布する

【 0 0 7 0 】 評価 :

3 : 投与前の状態又は変化なし

2 : 以前と比較して改善された状態

1 : 評価 2 と比べて明らかに改善された状態

【 0 0 7 1 】 結果 :

【 表 3 】

対象者	開始時	3 日後	1 週間後	2 週間後	1 ヶ月後
A	3	1	1	1	—
B	3	2	2	1	1
C	3	2	1	1	—
D	3	2	1	1	—
E	3	1	1	1	1
F	3	3	2	2	1
G	3	3	2	2	1

— 塗布終了

【 0 0 7 2 】 考察 : 上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。痒みが数日で止まり、肌の状態は日増しに改善された。対象者 F、G はひどい化粧かぶれを患っていて皮膚の状態が完治するのに 1 ヶ月程度かかっているが、痒みは 3 日後ぐらいから消失した。

【 実施例 4 】 あかぎれ、しもやけ等への効果

【 0 0 7 3 】 有効成分 :

1) メトロニダゾール 1 . 8 g

2) チニダゾール 1 . 5 g

3) なし (基剤のみ)

【 0 0 7 4 】 処方 :

a) 油相 : モノステアリン酸グリコール 1 0 . 4 g、セタノール 7 . 3 g、流動パラフィン 9 g、白色ワセリン 3 . 5 g、プロピルパラベン 0 . 0 5 g、b) 水相 : プロピレングリコール 6 . 5 g、ラウリル硫酸ナトリウム 1 g、メチルパラベン 0 . 0 5 g、精製水 全量で 1 0 0 g となる量

【 0 0 7 5 】 製造方法 : 精製水適量に 1)、2) の有効成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。こ

れに別に約 8 5℃ に加温した b) 水相を添加し、これを a) 油相を約 8 5℃ の温度に加温溶解した油相に攪拌しながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約 2 5℃ の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【 0 0 7 6 】 対象者 :

A) あかぎれに罹患している年齢 2 6 歳の男性の右手 ;

1) の処方を 1 日手を洗淨するたびに塗布する

B) あかぎれに罹患している年齢 2 6 歳の男性の左手 ;

3) の処方を 1 日手を洗淨するたびに塗布する

C) しもやけに罹患している年齢 2 6 歳の男性の右足 ;

2) の処方を 1 日 2 回塗布する

D) しもやけに罹患している年齢 2 6 歳の男性の左足 ;

3) の処方を 1 日 2 回塗布する

【 0 0 7 7 】 評価 :

3 : 投与前の状態又は変化なし

2 : 以前と比較して改善された状態

1 : 評価 2 と比べて明らかに改善された状態

【 0 0 7 8 】 結果

【 表 4 】

対象者	開始時	3 日後	1 週間後	2 週間後	1 ヶ月後
A	3	3	2	2	2
B	3	3	3	3	3
C	3	2	2	2	1
D	3	3	3	3	3

【 0 0 7 9 】 考察 : 上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。有効成分を含有しない処方では改善されなかったが、有効成分を含有した処方では明らかに改善された。特に痒み、違和感等が 1 週間程度で改善された。

【 0 0 8 0 】

【 実施例 5 】 紅皮症等への効果

【 0 0 8 1 】 有効成分 :

1 . チニダゾール 2 . 0 g

2 . メトロニダゾール 2 . 0 g

【 0 0 8 2 】 処方 : a) 油相 : モノステアリン酸グリコ

ール 7 g、ステアリルアルコール 7 g、流動パラフィン 5 g、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル 3 g、b) 水相 : グリセリン 5 g、1 , 3 - ブチレンジリ

コール 7 g、CMC - Na 0 . 4 g ツィーン 8 0 1 g、精製水 全量で 1 0 0 g となる量

【 0 0 8 3 】 製造方法 : 精製水適量に 1)、2) の有効成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。これに別に約 8 0℃ に加温した b) 水相を添加し、これを a) 油相を約 7 5℃ の温度に加温溶解した油相に攪拌しながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約 2 5℃ の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【 0 0 8 4 】 対象者 :

A) 乾燥性紅皮症に罹患している年齢 7 4 歳の男性の背中 ; 1) の処方を 1 日 2 回塗布する

B) 乾燥性紅皮症に罹患している年齢 7 4 歳の男性の腕 ; 2) の処方を 1 日 2 回塗布する

C) 膿疱性乾癬性紅皮症に罹患している年齢 8 0 歳の男

性の背中；1) の処方をして1日2回塗布する

【0085】評価：

5：投与前より症状が悪化した状態

4：投与前の状態又は変化なし

3：以前と比べて少し改善された状態

2：評価3と比較して改善された状態

1：評価2と比べて明らかに改善された状態

【0086】結果：

【表5】

対象者	開始時	3日後	1週間後	2週間後	1ヶ月後	2ヶ月後
A	4	4	3	3	2	2
B	4	4	3	3	2	2
C	4	4	3	3	2	2

【0087】考察：上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。痒みが1週間程度で改善された。比較的完治しにくい皮膚症のため時間がかかる様である。

【実施例6】白癬等への効果

【0088】有効成分：

1. メトロニダゾール5g

2. チニダゾール3g

【0089】処方：

a) 油相：モノステアリン酸グリコール7g、セタノール5g、ステアリルアルコール4g、白色ワセリン3.5g、ミリスチン酸イソプロピル3g、スパン60 1g、ツィーン60 0.5g、b) 水相：プロピレングリコール7g、グリセリン2g、ツィーン80 0.1g、精製水 全量で100gとなる量

【0090】製造方法：精製水適量に1)、2)の有効成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。これに別に約80℃に加温したb)水相を添加し、これをa)油相を約75℃の温度に加温溶解した油相に攪拌し

ながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約30℃の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【0091】対象者：

A) 白癬に罹患している年齢55歳の男性の右足；1)の処方を1日2回塗布する

B) 白癬に罹患している年齢55歳の男性の左足；2)の処方を1日2回塗布する

C) 爪白癬に罹患している年齢46歳の女性の右手；2)の処方を1日3回塗布する

D) 爪白癬に罹患している年齢38歳のおんな性の右手；1)の処方を1日3回塗布する

【0092】評価：

5：投与前より症状が悪化した状態

4：投与前の状態又は変化なし

3：以前と比べて少し改善された状態

2：評価3と比較して改善された状態

1：正常な皮膚と変わらない状態

【0093】結果：

【表6】

対象者	開始時	1週間後	2週間後	3週間後	1ヶ月後	2ヶ月後
A	4	4	3	3	2	2
B	4	3	3	2	2	2
C	4	3	2	2	1	1
D	4	3	2	2	2	2

【0094】考察：上記結果の通り皮膚白癬の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。

【0095】

【実施例7】その他皮膚疾患への効果

【0096】有効成分：

1. チニダゾール1.5g

2. チニダゾール2.0g

【0097】処方：

a) 油相：モノステアリン酸グリコール7.28g、モノステアリン酸ソルビタン3.12g、セタノール7.3g、白色ワセリン3.5g、流動パラフィン9g、プロピルパラベン0.05g、b) 水相：プロピレングリコール6.5g、ラウリル硫酸ナトリウム1g、メチルパラベン0.05g、精製水 全量で100gとなる量

【0098】製造方法：精製水適量に1)、2)の有効成分のいずれかを選択、添加し、加温し溶解させる。これに別に約80℃に加温したb)水相を添加し、これを

a) 油相を約85℃の温度に加温溶解した油相に攪拌しながら乳化させる。連続的に攪拌しながら約30℃の温度に冷却し、適当な容器に採取する。

【0099】対象者：

A) 化膿性皮膚疾患に罹患している年齢49歳の男性の左足；2)の処方を1日3回塗布する

B) ヘルペスを患っている年齢61歳の男性の口元；1)の処方を1日3回塗布する(参考例)

C) ヘルペスを患っている年齢33歳の男性の額；1)の処方を1日2回塗布する(参考例)

D) 化膿性皮膚疾患に罹患している年齢64歳の男性の左腕；2)の処方を1日3回塗布する

E) カンジダに罹患している年齢56歳の男性の右手；2)の処方を1日3～4回塗布する

F) 爪周囲炎を患っている年齢38歳の女性の両手；2)の処方を手を洗浄するたびに塗布する

G) 皮膚掻痒症を患っている年齢33歳の男性の背中；

1) の処方をして1日2回塗布する

【0100】評価:

4: 投与前の状態又は変化なし

3: 以前と比べて少し改善された状態

2: 明らかに改善された状態

1: 正常な皮膚と変わらない状態

【0101】結果:

【表7】

対象者	開始時	1日後	3日後	1週間後	2週間後	1ヶ月後
B	4	2	1	1	—	—
C	4	1	1	1	—	—
G	4	2	1	1	—	—

対象者	開始時	1週間後	2週間後	3週間後	1ヶ月後	2ヶ月後
A	4	3	3	2	2	2
D	4	3	3	3	2	2
E	4	3	3	3	2	2
F	4	3	3	2	2	1

—塗布中止

【0102】考察: 上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。いずれの対象者も皮膚状態の改善のまゝに掻痒感、痛み、違和感等が消失した。

【0103】

【発明の効果】単剤

本発明の単剤からなる外用剤は、ステロイド系外用剤に代わる各種皮膚疾患の治療に極めて有意な外用剤であり、ステロイド系外用剤に見られるような副作用(リバウンド等)の懸念もなく、治療効果もステロイド剤と何等隔たりなく、製剤学的に極めて良好なものであり、その医学的な貢献は多大なものである。

【0104】B. 複合剤の調製とその臨床効果

【実施例I】: 外用クリーム剤

処方: (a) 有効成分、チニダゾール2g、クロトリマゾール0.1g、プロピオン酸クロベタゾール0.002g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール10g、セタノール7g、流動パラフィン9g、白色ワセリン3.5g、(c) 水相、プロピレングリコール6.5g、ラウリル硫酸ナトリウム1g、精製水を全量で100gとなる量。

【0105】製造方法: (b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c) 水相を(b) 油相に加え攪拌しながら(a) 成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0106】

【実施例II】: 外用クリーム剤

処方: (a) 有効成分、チニダゾール1g、吉草酸酢酸ブレドニゾロン0.005g、(b) 油相モノステアリン酸グリコール8g、セタノール7g、流動パラフィン10g、白色ワセリン3.5g、(c) 水相、プロピレングリコール6.5g、ラウリル硫酸ナトリウム1g、精製水を全量で100gとなる量。

【0107】製造方法: (b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c) 水相を(b) 油相に

加え攪拌しながら(a) 成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0108】

【実施例III】: 外用クリーム剤

処方: (a) 有効成分、チニダゾール2g、クロラムフェニコール0.001g、酢酸ヒドロコルチゾン0.001g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール8g、セタノール7g、流動パラフィン10g、白色ワセリン3.5g、(c) 水相、プロピレングリコール6.5g、ラウリル硫酸ナトリウム0.8g、精製水を全量で100gとなる量。

【0109】製造方法: (b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c) 水相を(b) 油相に加え攪拌しながら(a) 成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0110】

【実施例IV】: 外用クリーム剤

処方: (a) 有効成分、チニダゾール2.5g、塩酸アゼラスチン0.02g、酢酸ブレドニゾロン0.001g、(b) 油相、モノステアリン酸グリコール5g、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル2g、セタノール5g、白色ワセリン3.5g、流動パラフィン5g、ミリスチン酸イソプロピル5g、ミリスチン酸オクチルドデシル3g、パラオキシ安息香酸プロピル0.15g、(c) 水相、プロピレングリコール7g、パラオキシ安息香酸メチル0.15g、蒸留水を全量で100gとなる量。

【0111】製造方法: (b) 油相、(c) 水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c) 水相を(b) 油相に加え攪拌しながら(a) 成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0112】

【実施例V】: クリーム基剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール2.0g、トルナフタート0.05g、(b)油相、ステアリン酸5g、ステアリルアルコール5g、流動パラフィン5g、ミリスチン酸イソプロピル1g、スパン60は1.2g、チモール0.2g、(c)水相、ツイーン60は0.7g、プロピレングリコール6g、トリエタノールアミン0.4g、精製水を全量が100gとなる量。

【0113】製造方法：(b)油相、(c)水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c)水相を(b)油相に加え攪拌しながら(a)成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0114】

【実施例VI】：クリーム基剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール2.0g、アシクロビル0.2g、(b)油相、ステアリン酸5g、ステアリルアルコール5g、流動パラフィン5g、ミリスチン酸イソプロピル1g、スパン60は1.2g、チモール0.2g、(c)水相、ツイーン60は0.7g、プロピレングリコール6g、トリエタノールアミン0.4g、精製水を全量が100gとなる量。

【0115】製造方法：(b)油相、(c)水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c)水相を(b)油相に加え攪拌しながら(a)成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じたクリームを適当な容器に採取する。

【0116】

【実施例VII】：外用軟膏剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール2g、ジクロフェナクナトリウム0.05g、クロタミトン1g、フルオシノロンアセトニド0.001g、(b)油相、白色ワセリン45g、セタノール20g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5g、ツイーン80は2g、流動パラフィン5g、パラオキシ安息香酸プロピル0.1g、(c)水相、パラオキシ安息香酸メチル0.1g、蒸留水を全量が100gになる量。

【0117】製造方法：(b)油相、(c)水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(c)水相を(b)油相に加え攪拌しながら(a)成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0118】

【実施例VIII】：外用軟膏剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール2g、幼牛血液抽出物1g、塩酸ジフェニヒドラミン0.2g、リドカイン0.1g、(b)油相、ステアリルアルコール7g、セタノール3g、白色ワセリン30g、モノステアリン酸グリコール10g、スパン80は1.5g、流動パラフィン5g、(c)水相、プロピレングリコール5g、Tween80は1g、蒸留水全量で100gとなる

量。

【0119】製造方法：(b)油相、(c)水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(b)油相を(c)水相に加え攪拌しながら(a)成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0120】

【実施例IX】：外用軟膏剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール2g、硫酸ゲンタマイシン0.005g、(b)油相、モノステアリン酸グリコール15g、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール3g、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル2g、セタノール5g、ミツロウ5g、白色ワセリン20g、(c)水相、蒸留水を全量で100gとなる量。

【0121】製造方法：(b)油相、(c)水相をそれぞれ約85℃の温度に保ち、(b)油相を(c)水相に加え攪拌しながら(a)成分を添加する。その後、約25℃の温度に冷却する。生じた軟膏を適当な容器に採取する。

【0122】

【実施例X】：ローション剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール2g、ノフロキサシン0.005g、クロトリマゾール0.05g、(b)油相、ステアリン酸2g、セタノール1.5g、白色ワセリン4g、スクワラン5g、トリ(カプリル酸・カプリン酸)グリセリン2g、モノオレイン酸ソルビタン2g、ポリエチレングリコール5g、(c)水相、ジプロピレングリコール5g、トリエタノールアミン0.7g、精製水60g、(d)水相、イソプロパノール10g、精製水を全量で100gとなる量。

【0123】製造方法：(b)油相、(c)水相をそれぞれ約70℃の温度に保ち、(b)油相を(c)水相に加え攪拌しながら(a)成分を添加する。その後、連続的に攪拌しながら約40℃の温度に冷却後、(d)水相を添加し攪拌しながら約25℃の温度に冷却する。生じたローション剤を適当な気密容器に採取する。

【0124】

【実施例XI】：貼付剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール3g、クロタミトン1g、プレドニゾロン0.05g、(b)基剤、D-ソルビトール(70%)30g、精製水9g、カオリン13g、酸化チタン1g、(c)基剤、ゼラチン1g、精製水4g、(d)基剤、メタリン酸ナトリウム0.1g、精製水1g、(e)基剤、ポリアクリル酸ナトリウム5g、アクリル酸デンブ300は1g、プロピレングリコール5g、ヒマシ油1g、水酸化アルミナマグネシウム0.25g、モノオレイン酸ソルビタン0.5g、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン0.5g、(f)基剤、D-ソルビトール(70%)14

g、ジブチルヒドロキシトルエン0.2g、(g)基剤、メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー3g、(h)基剤、D-ソルビトール(70%)4.9g、酒石酸1.5g。

【0125】製造方法：(b)基剤を約40℃の温度に調整し攪拌しながら(d)基剤を約60℃の温度に調整したものを添加し、(c)基剤を添加し攪拌しながら、(g)基剤を添加する。これに(a)成分および(e)基剤の良く混合したものを添加し、(f)基剤を加え、攪拌しながら(h)基剤を添加する。生じた膏体のうち14gを量り、10cm×14cm不織布に均一に塗布し貼付剤を得た。

【0126】

【実施例XII】：貼付剤(プラスター剤)

処方：(a)有効成分、チニダゾール3g、インドメタシン1g、(b)基剤、流動パラフィン7g、ミリスチン酸イソプロピル3g、ポリブデン15g、1,3ペンタジエン共重合樹脂26g、(c)基剤、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン1.5g、酸化亜鉛3g、酸化チタン2g、ジブチルヒドロキシトルエン0.2g、クロタミトン1g、(d)基剤、カオリン6g、(e)基剤、天然ゴムラテックス(固形分として)15g、合成ゴムSBR(固形分として)17g、(f)基剤、グリセリン0.25g、精製水1g、ポリアクリル酸ナトリウム0.05g。

【0127】製造方法：(b)基剤の約110℃の温度で混合融解したものを約90℃の温度に調整し、(a)成分を添加し、約70℃の温度に調整後、これに(c)基剤と(d)基剤を混合したものを添加する。これに(f)基剤を添加し約70℃の温度で(e)基剤を添加する。生じた膏体を不織布または織布等に1平方メートル当たり100gで展延し、10cm×14cmの大きさに切断する。

【0128】

【実施例XIII】：ジェル剤

処方：(a)有効成分、チニダゾール3g、塩酸ジフェンヒドラミン0.2g、ベタメサゾン0.01g、塩化カルプロニウム0.2g(b)油相、ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル1g、(c)水相、ポリエチレングリコール1500は6g、ポリオキシエチレングリコール400は2g、EDTA二ナトリウム0.2g、(d)水相、ジプロピレングリコール8g、(e)水相、水酸化カリウム0.1g、(f)水相、カルボキシビニルポリマー0.5g、メチルセルロース0.2g、精製水を全量で100gとなる量。

【0129】製造方法：(f)水相を均一に溶解させた後、(c)水相を添加し、(a)成分を加え加温し、溶解、分散させる。これに(d)水相に(b)油相を加え約60℃の温度に加温融解したものを添加する。これを攪拌しながら(e)水相を加え中和させ、約25℃の温

度に冷却する。生じたジェル剤を適当な容器に採取する。

【0130】

【実施例XIV】：外用クリーム剤

実施例IIの外用クリーム剤にフルオロウラシル0.02gを含有しその分精製水を減らした外用クリーム剤。

【0131】

【試験例】上記で調製した複合剤からなる皮膚疾患外用剤を使って以下臨床試験を実施した。試験例は本発明の最良の態様の一を示すものであり、これらに限定されるものではない。

【0132】

【試験例I】臨床試験例

実施例で製造された外用剤を実際の湿疹/かぶれおよび脂漏性皮膚炎等に罹患している患者に適用して、その治療効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

【0133】対象患者H1：虫さされにより化膿した皮膚炎に罹患している45歳の男性。

対象患者I2：顔面に紅皮症に罹患している年齢50歳の女性。

対象患者M3：足の指に白癬に罹患している年齢63歳の女性。

対象患者N4：首に腫瘍(におい、痛みが有)に罹患している年齢65歳の男性

【0134】方法：対象患者1へは実施例IXで製造した外用軟膏剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。対象患者2へは実施例IVで製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。対象患者3へは実施例Xで製造したローション剤を1日2〜3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。対象患者4へは実施例XIVで製造した外用クリーム剤を1日2〜3回連続4週間塗布し、その効果を観察した。

【0135】治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の掻痒感の有無、皮膚状態を評価した。

【0136】なお、評価のスコアと皮膚の状態は以下のとおりである。

5：健康人の皮膚とは比較にならないほど皮膚炎症状が激しい。

4：皮膚の炎症は評価5のほどはない。

3：皮膚の炎症は確認できるが評価4のほどはない。

2：皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。

1：健康人と比べてほとんど変わらない正常な皮膚状態である。

【0137】評価のスコアと掻痒感の状態は以下のとお

りである。

3：激しい掻痒感があり、無意識に皮膚を掻く状態。

2：少々掻痒感があるが、皮膚を掻くのを留めおくことができる状態。

1：全く掻痒感を感じない状態。

【0138】評価のスコアとにのいまたは疼痛の状態は以下のとおりである。

3：いやなにおいがする。ジンジンする痛みがある。

患者	状態	開始時	3日	1週	2週	3週	4週	総合評価
1	皮膚の状態	4	2	2	1	1	中止	1
1	疼痛感	3	1	1	1	1	中止	1
2	皮膚の状態	5	4	3	2	2	2	2
2	掻痒感	2	1	1	1	1	1	1
3	皮膚の状態	4	2	2	2	1	1	1
3	掻痒感	3	1	1	1	1	1	1
4	皮膚の状態	4	4	3	3	2	2	2
4	疼痛感	3	3	2	2	1	1	1

【0141】以上のように、本発明の外用クリーム剤は、多様な皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3から4週間後には正常皮膚と変わらない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

【0142】

【試験例ⅠⅠ】その他の臨床試験

実施例ⅠⅠおよび実施例ⅠⅠⅠの外用貼付剤を打ち身等による傷および腫れのある皮膚に貼ると傷および腫れ、痛みが約7日で完治した。

【0143】実施例Ⅰの基剤にサルファ剤例えばスルファメチゾールを含有した外用クリーム剤は靴ずれによる化膿した褥瘡等の治療には1～2日で非常に効果のあることを見出した。

【0144】また、本発明の実施例Ⅰの外用クリーム剤を使用すると蚊などの軽い虫さされ、軽い発疹、革まけ等の炎症では約30～60分ぐらいでかゆみ、腫れなどがなくなり、ニキビ等の初期であれば翌日～翌々日にはその存在がなくなっている。また、擦り傷等の軽いけが等も他の消毒剤例えば、市販のマーキュロクロム等を使用するより、短い時間で完治することを確認した。

【0145】

【発明の効果】複合剤

以上記載のとおり、本発明の複合剤からなる外用剤である、チニダゾールを代表とする式(1)の化合物等と補

2：気を付けるとにおいがある程度。さわらなければ気にならない痛み。

1：全くいやなにおいが無い。さわっても全く痛みがない。

【0139】その結果を下記表にまとめた。

【0140】

【表8】

助成分である抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗菌剤またはサルファ剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗生物質、局所麻酔剤、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、毛髪用剤、組織修復促進剤のうち1種類以上を含有する外用剤、特にチニダゾールを代表とする式(1)の化合物等と抗真菌剤および／又は副腎皮質ホルモン剤の複合剤は式(1)の化合物等の単剤の外用剤を塗布したものでより治療効果がより良きものであった。

【0146】複合剤とすることの理由は、それぞれ市販されている皮膚疾患外用剤とチニダゾール等の単剤の外用剤とを混合させても上記の試験結果の様な効果は得られなかったため、本発明においては製剤化をチニダゾール等の主成分と補助成分を同時に混合し基剤を統一することにより上記の様な試験結果を得ることができた。

【0147】現在市販されている抗真菌剤、副腎皮質ホルモン剤、抗生物質等含有されている外用剤は治療効果もそれなりにあるが、副作用が発現する場合もある。本発明のチニダゾール等を主成分とする複合剤は、他の薬剤の含有量が市販されているものより微量な量でそれら複合剤の相互作用により、治療効果が顕著に現れるばかりでなく、副作用も確認できなかった。

【0148】よって、ステロイド系外用剤に代わる各種皮膚疾患の治療にチニダゾール等を含む外用剤は極めて有用であるが、チニダゾール等を主成分とし更に補助成分を配合した複合剤はさらに有用な皮膚疾患外用剤であり、その医学的、皮膚科学的な貢献は多大なものである。

【手続補正書】

【提出日】平成12年7月7日(2000. 7. 7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

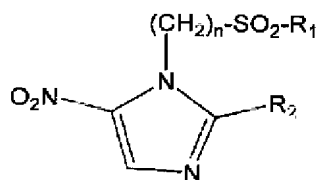
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



(1)

(式中、 R_1 及び R_2 は炭素原子数1～6の直鎖又は分枝鎖の置換していてもよい低級アルキル基を、 n は1～4の整数を表す)で示されるニトロイミダゾール誘導体若しくはその薬理学的に許容される塩を主成分とする皮膚疾患の治療・予防・改善剤であって、以下の皮膚症状に対して外用により有効量を投与することを特徴とする外用剤。

- 1) 皮膚真菌症(白癬)
- 2) 紅皮症
- 3) 化膿性皮膚炎、炎症
- 4) 打ち身等による傷、腫れ
- 5) 外傷
- 6) 褥瘡
- 7) 虫さされ、草負け
- 8) 皮膚そう痒症
- 9) 接触皮膚炎
- 10) あかぎれ、しもやけ
- 11) ガンジタ症、爪囲炎

【請求項2】主成分がチニダゾール(R_1 =エチル、 R_2 =メチル、 $n=2$)である請求項1の外用剤。

【請求項3】主成分含有量が製剤に対し0.1～20重量%である請求項1～2の何れかーに記載の外用剤。

【請求項4】主成分含有量が製剤に対し1.5～10重量%である請求項3に記載の外用剤。

【請求項5】主成分に加えて既知の皮膚疾患用治療物質を補助薬剤として含有する複合剤であって、補助成分が次の化合物の少なくとも一から選択される請求項1～4の何れかーに記載の外用剤。

- 1) 抗真菌剤
- 2) 副腎皮質ホルモン剤
- 3) 抗菌剤
- 4) サルファ剤
- 5) 抗ヒスタミン剤

6) 抗アレルギー剤

7) 抗炎症剤

8) 抗生物質

9) 局所麻酔剤

10) 抗ウイルス剤

11) 代謝拮抗剤

12) 毛髪用剤

13) 組織修復促進剤

14) 免疫抑制剤

15) ビタミンD3群類

【請求項6】補助成分の含有量が次の少なくとも一から選択される請求項5に記載の外用剤。

- 1) 抗真菌剤0.0005～2重量%
- 2) 副腎皮質ホルモン剤0.0001～1重量%
- 3) 抗菌剤0.001～5重量%
- 4) サルファ剤0.001～5重量%
- 5) 抗ヒスタミン剤0.001～10重量%
- 6) 抗アレルギー剤0.001～5重量%
- 7) 抗炎症剤0.001～5重量%
- 8) 抗生物質0.0001～5重量%
- 9) 局所麻酔剤0.001～5重量%
- 10) 抗ウイルス剤0.01～5重量%
- 11) 代謝拮抗剤0.01～5重量%
- 12) 毛髪用剤0.01～10重量%
- 13) 組織修復促進剤0.1～20重量%
- 14) 免疫抑制剤0.001～0.1重量%
- 15) ビタミンD3群類0.00001～0.01重量%

【請求項7】製剤のpHが2.0～9.0の範囲である請求項1～6の何れかーに記載の外用剤。

【請求項8】製剤のpHが3.0～9.0の範囲である請求項7の外用剤。

【請求項9】製剤のpHが4.0～9.0の範囲である請求項8の外用剤。

【請求項10】製剤が次の一から選択される請求項7～9の何れかーに記載の外用剤。

- 1) 軟膏剤
- 2) クリーム剤
- 3) ローション剤
- 4) 貼付剤
- 5) シャンプー剤
- 6) ジェル剤
- 7) リンス剤
- 8) 液剤
- 9) 石鹸
- 10) 化粧水。
- 11) 乳液
- 12) パスタ
- 13) シェービングクリーム

14) ファンデーション
 15) コロン
 16) パック剤

【請求項 11】前記請求項 1～10 に記載の何れかーに記載の外用剤の製造方法。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K 9/06		A 6 1 K 9/06	
9/08		9/08	
9/10		9/10	
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1
45/00		45/00	
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
17/02		17/02	
17/04		17/04	
29/00		29/00	
31/10		31/10	
37/08		37/08	
// C 0 7 D 233/94		C 0 7 D 233/94	

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA12 AA72 BB31
 CC05 CC18 CC31 DD34A
 DD37A DD38A DD41A DD46A
 DD55A FF43
 4C083 AA072 AC012 AC022 AC072
 AC122 AC242 AC342 AC352
 AC392 AC442 AC482 AC542
 AC732 AC782 AC812 AC851
 AC852 AD492 BB51 BB53
 CC04 CC05 CC07 CC12 CC21
 CC25 CC38 CC39 DD12 DD21
 DD23 DD31 DD41 EE10 EE12
 EE13
 4C084 AA19 AA23 MA02 NA14 ZA212
 ZA891 ZA901 ZA922 ZB082
 ZB111 ZB112 ZB132 ZB222
 ZB332 ZB351 ZB352 ZC082
 ZC132 ZC232 ZC312
 4C086 AA01 AA02 BC38 MA01 MA02
 MA03 MA04 MA17 MA28 MA32
 MA63 NA14 ZA89 ZA90 ZB11
 ZB35